Lane Medical Library
STANFORD UNIVERSITY LIBRARY APR 28 1930

Welche Rolle spielt der Phosphor im Phosphorlebertran

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Margerit Haase-Koeppe

aus Gießen

VERLAG VON FERDINAND ENKE IN STUTTGART

1·9·2·8

Welche Rolle spielt der Phosphor im Phosphorlebertran

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Margerit Haase-Koeppe
aus **Gießen**

VERLAG VON FERDINAND ENKE IN STUTTGART
1·9·2·8

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Gießen.
Referent: Professor Dr. Feulgen.

Zugleich veröffentlicht im Archiv für Kinderheilkunde Bd. LXXXV.
Verlag von Ferdinand Enke in Stuttgart.

A. Oelschläger'sche Buchdruckerei Calw

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. Kapitel: Historische Entwicklung der Frage: Welches ist die antirachitisch wirksame Komponente des Phosphor-Lebertrans?	1
A. Lebertran allein	1
B. Phosphor allein	4
C. Phosphorlebertran	8
D. Die Oxydationsprodukte im Lebertran	11
II. Kapitel: Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Öle mit und ohne Phosphorzusatz unter Licht- und Lufteinwirkung	15
A. Der Anlaß zu den Versuchen	15
B. Versuchsanordnung	15
C. Ölsorten	16
D. Versuche	17
E. Zusammenfassung	31
F. Schluß	31
Lebenslauf	35

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154005_0175

I. Kapitel:

Historische Entwicklung der Frage: Welches ist die antirachitisch wirksame Komponente des Phosphor-Lebertrans?

Seit der Einführung des Phosphors in die Rachitistherapie durch Kassowitz[1]) 1884, der ihn in der klassischen, noch heute geltenden Form von 0,01 P in 100 Lebertran 2mal 1 Kaffeelöffel verschrieb, ist viel über den Wert und Unwert sowohl des Phosphors, wie auch des Lebertrans geschrieben worden, und nun gar über die Wirkungsweise des Phosphors stehen sich noch heute die Ansichten diametral gegenüber.

Jede der beiden Komponenten ist Gegenstand zahlreicher mühevoller Untersuchungen der letzten 50 Jahre gewesen, aber nur der Lebertranforschung ist ein wesentlicher Erfolg und gewisser Abschluß beschieden gewesen.

A. Lebertran allein.

In der Volksmedizin galt Lebertran seit alten Zeiten als Heilmittel (Bretonneau vor 100 Jahren), speziell als Antirachitikum (Poulsson)[2]). Von da an bis heute durchlief er alle Stadien der Achtung und Verachtung. Kassowitz, der ihm 1884 ausdrücklich nur als „Vehikel" für den Phosphor in sein Rezept aufnahm, schreibt 1910 in seinem Lehrbuch der praktischen Kinderheilkunde (p. 249 ff.): „Sowenig wie durch Eisen oder durch Salzbäder kann der entzündliche

---

[1]) Kassowitz: „Die Phosphorbehandlung der Rachitis". Zeitschr. f. klin. Med. 7. 1884.
Derselbe: „Praktische Kinderheilkunde". 1910 p. 249.

[2]) Poulsson: „Über die Wirkung des Dorschlebertrans und seiner medizinischen Anwendung." 1928 b. J. Griegs, Bergen, Norwegen.

Zustand an den Appositionsstellen der Knochen durch Verabreichung von Lebertran beeinflußt werden." Im Folgenden hebt Kassowitz die leichte Emulgierbarkeit des Lebertrans mit den alkalischen Darmsekreten und seine darauf beruhende leichte Resorbierbarkeit hervor, was ihn vor allen anderen Ölen zum geeigneten Vehikel für den Phosphor mache. Als Medikament sei er jedoch weder theoretisch noch empirisch als Rachitisheilmittel anzusehen.

Noch 1916 lesen wir in Penzold und Stintzings[3]) Handbuch der gesamten Therapie im Kap. Rachitis v. O. de la Camp: „Von einer spezifischen Wirkung des Lebertrans auf die Rachitis kann wohl keine Rede sein."

1900 erfährt die seit 1884 verfochtene Ansicht einen heftigen Angriff von Zweifel[4]), der den Lebertran allein für antirachitisch wirksam hält.

1909 schreibt Schabad[5]): „Einstweilen kann man nur sagen, daß man die Wirkung des Lebertrans bei Rachitis nicht durch die Fettwirkung überhaupt erklären kann, und es ist sehr wohl möglich, daß sich darin eine spezifische Eigenschaft des Lebertrans äußert, und es wird Sache der Zukunft sein, festzustellen, wovon diese merkwürdige Eigentümlichkeit des Lebertrans gegenüber den anderen Fetten abhängt." Von der Wirkung des Lebertrans sagt er, daß dieser beim rachitischen Kind (nicht beim gesunden) auf Grund genauer Stoffwechselversuche die Kalkretention verbessere und ein kleiner Zusatz von Phosphor zum Lebertran noch günstiger wirke als reiner Lebertran. Eine spezifisch antirachitische Wirkung des Lebertrans ist hier zum ersten Male experimentell erwiesen, aber über den Chemismus der Wirkung konnte nichts ausgesagt werden, waren doch weder seine chemische Zusammensetzung noch seine Wirkungsweise im Körper bekannt.

Zwei Jahre später konnten Meyer und Gottlieb[6]) in ihrem Lehrbuch der experimentellen Pharmakologie vom Lebertran nur sagen: „Sichergestellt ist nur, daß Lebertran leichter und dauerhafter emulgierbar ist als andere Fette, was nicht vom Gehalt freier Fettsäuren allein

---

[3]) Penzold u. Stintzing: „Handbuch d. ges. Therapie", 1916, Kap. Rachitis.

[4]) Zweifel: „Rachitis", b. Hirzel, Leipzig, 1900.

[5]) Schabad: „Der Phosphor i. d. Therapie d. Rachitis", Zeitschr. f. klin. Med. 67, H. 5 u. 6.

Ders.: „Behandlung d. Rachitis m. Lebertran, Phosphor u. Kalk", Zeitschr. f. klin. Med. 68, H. 1. u. 2.

Ders.: „Phosphor, Lebertran u. Sesamöl i. d. Therapie d. Rachitis", Zeitschr. f. klin. Med. 69, H. 5 u. 6.

[6]) Meyer u. Gottlieb: „Lehrbuch d. exp. Pharmakologie", 1911.

abhängig ist — und daß er, besonders der ungereinigte, d. i. der ranzige, erheblich besser vom Darm resorbiert wird."

Man suchte allenthalben dem wirksamen Prinzip im Lebertran auf die Spur zu kommen und sich den Wirkungsmechanismus im Körper zu erklären. Da die spezifische antirachitische Wirkung nur dem Lebertran und keinem anderen Fett zukommt, so schloß man von vorneherein die reine Fettwirkung aus und fahndete nach der nur dem Tran eigentümlichen antirachitischen Komponente. Da man damals die Ratte als Testobjekt noch nicht kannte, auch weder hämatologisch noch röntgenologisch den Grad der Rachitis an Kindern feststellen und evtl. Heilung beweisen konnte, fehlte es den meisten Arbeiten über den Lebertran an einwandfreien experimentellen Grundlagen. Nur wenigen Arbeiten liegen objektive Versuche zugrunde, und dann sind es keine Beweise von Heilung der Rachitis, sondern kurzdauernde Stoffwechselversuche, die, zusammengefaßt, ergaben, daß Lebertran die Kalk-, Fett- und Phosphorbilanz im rachitischen Kind günstig, im Sinne einer Retention, beeinflußt; also Versuche, die erst indirekt den Schluß erlauben, daß der retinierte Kalk auch zum Knochenaufbau verwendet werde.

Von dem Gedanken ausgehend, der wirksame Bestandteil im Lebertran beruhe auf seinem Gehalt an Oxysäuren, versuchten Freudenberg und Klocmann[7]) 1913 und 1914 einen auf chemischem Wege hergestellten oxydierten Tran herzustellen, den sie „Oxyprodukt" nannten, und dem sie eine raschere und intensivere Wirkung zuschrieben.

Zu gleicher Zeit gingen Wacker und Hueck[8]) einen anderen Weg und suchten die rachitisheilende Wirkung des Lebertrans in seinem hohen Cholesteringehalt.

1922 konnten Zucker, Pappenheimer und Barnett[9]) die einzelnen Lebertranfraktionen an rachitischen Ratten auf ihre Wirksamkeit prüfen und feststellen, daß das wirksame Prinzip im unverseifbaren Rest und zwar nach Abspaltung des Cholesterins enthalten sei. Dieser „unverseifbare Rest", oder „das Unverseifbare" spielt von da ab eine große Rolle in der Lebertranliteratur, und von ihm führt ein direkter Weg zum antirachitischen D-Vitamin, dem Vigantol.

Poulsson[10]) teilt 1923 mit, daß das antirachitische Vitamin in der

[7]) Freudenberg u. Klocmann: „Untersuchungen z. Spasmophilieproblem", Jahrb. f. Kinderheilk. 78, 1913, p. 47.

[8]) Wacker u. Hueck: „Archiv f. exp. Path. und Pharm." 74, 1913.

[9]) Zucker, Pappenheimer u. Barnett: „Proceed. of the soc. for exp. bi 1. and med. 19, 167, 192.

[10]) Poulsson: Presse méd. 1924, Nr. 14, zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Kinderhk. 14. 482, 1923.

unverseifbaren Portion des Lebertrans enthalten sei. Beumer[11]) zeigt 1924 in einer experimentellen Arbeit „Über die Herkunft des Unverseifbaren und seine Beziehung zum Rachitisproblem", daß das Unverseifbare durch Synthese im Körper aufgebaut werden kann, und schließt daran die Bemerkung, daß man den rachitischen, am „Unverseifbaren" Mangel leidenden Körper sowohl durch Lebertran als auch durch Maßnahmen, die den Stoffwechsel umstimmen (z. B. Licht) heilen könne, daß man mit Lebertran eine Substitutions-, mit Bestrahlung eine kausale Lichttherapie treibe. Behrend[12]) findet 1925 die antirachitische Wirkung des Unverseifbaren experimentell an 11 Kindern, die hämatologisch und röntgenologisch sicher an florider Rachitis litten, bestätigt „das Unverseifbare ist vollwertig dem Lebertran".

Die Lösung der Frage nach dem wirksamen Prinzip im Lebertran gelang Windaus 1927 durch die Isolierung des Ergosterins aus dem Unverseifbaren, welches nach Bestrahlung mit U.V.-Strahlen (= Aktivierung) mit dem D-Vitamin als identisch erachtet wird.

Wie allerdings das D-Vitamin in den Lebertran gelangt, ist noch nicht restlos geklärt; ob es mit der Nahrung (Diatomeen, Plankton) vom Dorsch aufgenommen, oder im Körper des Fisches erst synthetisch aufgebaut wird, bleibt vorläufig dahingestellt. Völtz und Kirsch fanden kürzlich, daß D-Vitaminsynthese in völlig im Dunkel gewachsenem Gras möglich sei, was die allgemeingültige Ansicht, die Bildung von D-Vitamin sei unter allen Umständen an das Licht gebunden, zu erschüttern droht.

Im Vorstehenden ist in großen Zügen die Entwicklung der Frage nach dem wirksamen Prinzip im Lebertran dargetan worden.

B. Phosphor.

Weit umstrittener und weniger geklärt stellen wir der Frage nach dem wirksamen Prinzip allein die der Rolle des Phosphors im Lebertran gegenüber.

Ist der Phosphorlebertran und Lebertran überhaupt überflüssig geworden in der Rachitistherapie, seit wir im Vigantol ein Spezifikum gegen diese Volkskrankheit haben?

Solange der Lebertran nicht aus der Rachitistherapie verdrängt ist, so lange wird auch der Phosphor seinen Platz behaupten, denn es be-

---

[11]) Beumer: „Über d. Herkunft d. „Unverseifbaren" u. s. Beziehung z. Rachitisproblem", Zeitschr. f. Kinderhk. 37, 1924.

[12]) Behrend: „Über d. antirachit. Wirkung d. „Unverseifbaren im Lebertran", Zeitschr. f. Kinderhk. 39, 1925, p. 619.

stehen eigenartige Korrelationen zwischen Lebertran und Phosphor, die völlig zu ergründen bis heute noch nicht restlos gelungen ist.

Auf Grund welcher Beobachtung gelangte der Phosphor in die Therapie? Da müssen wir zurückgreifen auf die Entdeckung Wegners[13]) im Jahre 1872, der experimentell an wachsenden Tieren zeigen konnte, daß kleinste Dosen elementaren Phosphors (1.5 dmg p. die, als Phosphor-Mehl) bei gesunden jungen Tieren an Stelle der weitmaschigen Spongiosa ein sklerotisches Knochengewebe hervorrufen.

1884 wiederholt Kassowitz l. c. Wegners Versuche und findet sie bestätigt, worauf er seine heute noch anerkannte Phosphorlebertrantherapie gründete — wenn auch das Hauptgewicht heute nicht mehr auf den Phosphor, sondern auf den Lebertran gelegt wird.

Kissel[14]) prüft 1896 die Versuche Wegners nach und kann sie nicht bestätigen, er kommt zu dem Ergebnis: „Es gibt keinen Grund zum Phosphorgebrauch bei Knochenkrankheiten."

Hier klafft also ein unüberbrückbarer Gegensatz. Die Erkenntnis der Giftigkeit des Phosphors und die Mitteilung von Phosphorvergiftungen durch den Phosphorlebertran (Entscheidung des Reichsgerichts in Strafsachen[15]) und Nebelthau 1901) fachten den Streit immer heftiger an. Man versuchte den Phosphor auf alle möglichen Arten dem Körper einzuverleiben, und bei Durchsicht der Literatur staunt man über die Fülle von Versuchen, die Heilkraft des Phosphors in organischen und anorganischen Verbindungen und als reiner, elementarer Phosphor zu erforschen. Da der elementare Phosphor an der Luft sofort oxydiert wird, in Wasser praktisch unlöslich, in Ölen aber löslich ist, lag der Gedanke nahe, ihn in Ölen zu verabreichen; und neben anderen Ölen versuchte man es mit dem gut verträglichen, leicht emulgierbaren und resorbierbaren Lebertran. Die übergroße Mehrzahl der Forscher kam nun zu dem Ergebnis, daß weder organische noch anorganische Verbindungen, auch nicht Lösungen in irgendwelchen Ölen, sondern nur Phosphor in Lebertran wirksam seien.

Als Hauptvertreter der Ansicht, der Phosphor wirke als solcher, gleichgültig, in welchem Vehikel, ist Kassowitz schon genannt, der Vater der Phosphorlebertrantherapie, der angibt, er habe mit Lösungen von Phosphor in Oliven- oder Mandelöl dieselben Erfolge gehabt wie mit Phosphor in Lebertran. Die Hauptsache sei, daß nur der molekulare, giftige Phosphor wirke.

Auch aus Catteanos Klinik in Mailand wurden „ausgezeichnete

---

[13]) Wegner: „Der Einfluß d. Phosphors a. d. Organismus", Virch. Arch. 55, 1872.

[14]) Kissel: „Virch. Arch. 144, 1896.

[15]) Entscheidungen d. Reichsgerichts i. Strafsachen 15, 1887, p. 150.

Resultate" beim Verfüttern von Phosphormehl (Alimento phosphorosa) gemeldet (cit. nach Engel)[20]).

Das Problem der Phosphorwirkung verdichtete sich zu der Frage: Gibt es eine spezifische Phosphorwirkung oder unterstützt der Phosphor die Heilkraft des Lebertrans?

Als reine Phosphorwirkung ohne Lebertran sehen wir nach langdauernder Phosphor-Medikation dreierlei:

1. Phosphorsklerose
   a) in der Spongiosa wachsender Knochen junger Tiere (Wegner l. c., Kochmann[17]), Loewi),
   b) bei Osteomalacie (Binz, Phemister. His. O. B. Meyer. Kominsky, Loser[17]) u. a.),
   c) bei Rachitis (Catteano, Bibieri[17]) u. a.);
2. eine den gesamten Stoffwechsel günstig beeinflussende roborierende Wirkung (Engel[20]), Schulz, Seel)[18]);
3. Begünstigung der Kalzium-Retention (Hotz[19]). Schabad[5]). Geßner[16]) u. a.).

Engel stellt eine funktionsanregende Wirkung minimaler Phosphitdosen (Phosphor in Wasser) fest und erklärt daraus die therapeutische Wirkung kleinster Phosphordosen. „Kleine Dosen wirken anregend, große schädigend auf die Organfunktion." Er kommt zu dem Schluß, daß der Phosphor zwar kein Spezifikum gegen Rachitis darstelle, aber daß er geeignet sei, bei Rachitis den gesamten Stoffwechsel in einer die Heilung fördernden Weise zu beeinflussen. Im gleichen Sinne äußert sich Seel l. c. 1928, der in Versuchen über den respiratorischen Grundumsatz bei Phosphor-Medikation (an Ratten) feststellen konnte, daß bei Gaben von 0,001 mg Phosphor eine Steigerung und Gewichtszunahme, bei Dosen von 0.01 mg und aufwärts das Gegenteil, Einschränkung des respiratorischen Grundumsatzes und Gewichtsabnahme erfolgen.

Soweit ich die ersten experimentellen Arbeiten über die Phosphorwirkung überblicken kann, geht daraus hervor, daß in minimalen Mengen der Phosphor in Form von Phosphorpillen einen hemmenden, kondensierenden Einfluß auf das Wachstum ausübt und den Stoffwechsel anregt. (Wegner l. c., Maas, Kirsch, Kassowitz l. c., Miwa

[16]) Gessner: „Über d. Wirkung d. Phosphors i. Phosphorlebertran bei Rachitis als Inflammator", Berl. klin. Wo. 1913, p. 688.
[17]) Kochmann u. folgende: zit. nach Engel Nr. 20.
[18]) Seel: „Über d. Einfluß d. Phosphors a. d. resp. Grundumsatz b. ges. jungen Ratten", Arch. f. Path. u. Pharm., Bd. 127, H. 3 u. 4, 1928.
[19]) Hotz: Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1906, p. 605.
[20]) Engel: „Pharm. Grundlagen d. Phosphortherapie", Klin. Wo., 3. Jahrg., 39, 1924.
Ders.: „Untersuchungen über d. Wirkungsmechanismus d. Phosphors". Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 102, H. 5 u. 6, 1924.

und Stoeltzner[21]).) Analog sehen wir in der Botanik nach Phosphorgaben (als Thomasmehl) ein gedrungeneres, kräftigeres, gesünderes Wachstum der Pflanzen auf Kosten der Größe und des Massenansatzes. Sieht man in der Rachitis eine Art von „Geilwuchs", so ist es einleuchtend, daß die im Wachstum gehemmten Atrophiker meist ohne Rachitis gefunden werden, daß relative Unterernährung und Phosphorlebertran nach Jundells[42]) Therapie die Rachitis heilen.

Interessant ist, daß man, nach Kassowitz, durch die doppelte Phorphordosis nicht eine Hemmung auf das Gefäßsystem und Sklerosierung, sondern bedeutende Reizerscheinungen, rarefizierende Ostitis, Wucherung des stark vaskularisierten Knorpels, entzündliche Prozesse in Knorpel, Knochen, Periost und Knochenmark beobachtete, welche die frappanteste Ähnlichkeit mit der rachitischen Affektion darboten.

Überschreitet man die im Vorstehenden beschriebenen Wirkungen ausübende Dosis um ein Weniges, so zeigt sich das Bild der chronischen Vergiftung; hier spielt wohl in der Hauptsache die reduzierende Wirkung des Phosphors eine Hauptrolle (nach Engel l. c.). Als Folge der Sauerstoffverarmung tritt überall da, wo Phosphor gespeichert wird, die fettige Degeneration der Zellen und Organe auf.

Nach Loewi verhindert der Phosphor das Protoplasma an der Verwertung von Sauerstoff, und Kobert[22]) schreibt in seinem Lehrbuch der Intoxikationen (1906): „Unseren jetzigen pathologisch-chemischen Vorstellungen gemäß können wir uns kurz dahin aussprechen, daß unter Einwirkung des Phosphors alle Synthesen im Körper behindert, dagegen die Bildung autolytischer Zerfallsprodukte begünstigt wird."

Schon Schultzen und Riess[23]) (1869) geben als Phosphorwirkung an: „Der Phosphor wirkt nach Art eines Fermentes im Körper hemmend auf die Oxydationsvorgänge und ist ein exquisites Stoffwechselgift."

Von ganz anderer Seite findet diese Ansicht von der hemmenden, die Synthesen im Körper hindernden Wirkung des Phosphor eine Ergänzung in Bredigs[24]) Buch über die anorganischen Fermente.

Es wird da (pag. 78) eine sehr starke Hemmung der katalytischen Wirkung von Platinsol auf H_2O_2 durch Spuren metallischen Phosphors konstatiert und von einer „Vergiftung des Katalysators" gesprochen und ein Analogon in der Blausäure und im Kohlenoxyd als Katalysatorengifte gefunden, wie auch Kobert Blausäure und Phosphor in Be-

[21]) Miva u. Stoelzner: „Hat die Phasphorbehandlung der Rachitis eine wissenschaftl. Begründung?", Jahrb. f. Kinderheilk. 47, 1898, H. 2 u. 3.
[22]) Kobert: „Lehrbuch d. Intoxicationen", 11. Bd., Enkke 1906, p. 288.
[23]) Schultzen u. Riess: Charité Annal. 15, 1869.
[24]) Bredig: „Anorganische Fermente", Leipzig b. Engelmann, 1901.

ziehung bringt: „Allerdings hemmt der im Blute als Dampf vorhandene Phosphor in der Weise der Blausäure die normalen oxydativen Stoffwechselvorgänge."

C. Phosphorlebertran.

In scharfem Gegensatz zu den oben angeführten Autoren, die im Phosphor allein die antirachitische Wirkung sehen und beweisen wollen, stehen andere nicht minder namhafte, die dem Phosphor allein jegliche antirachitische Wirkung absprechen und ihn gar nicht oder nur in Verbindung mit Lebertran gelten lassen.

Henoch (Lehrbuch 1892) erkennt den Phosphor nicht als Antirachitikum an, ist aber von der antirachitischen Wirkung des Lebertrans überzeugt.

Gegen die Ansicht, nur der molekulare, giftige weiße Phosphor wirke spezifisch antirachitisch, wendet sich auch Zweifel l. c. 1900, indem er dartut, daß er (mit der äußerst empfindlichen Mitscherlich'schen Probe) in 18 verschiedenen Phosphorlebertranproben aus 16 verschiedenen Apotheken nur 5mal reinen Phosphor nachweisen konnte; er lehnt deshalb jede Phosphorwirkung ab und sieht im Lebertran allein das Antirachitikum.

Auch Heubner (im Lehrbuch der Kinderheilkunde pag. 662) bekennt sich 1905 ausdrücklich zu den Gegnern der Ansicht von der spezifischen Phosphorwirkung, gibt aber unumwunden zu, daß das Medikament (Phosphorlebertran) häufig einen günstigen Einfluß auf das Allgemeinbefinden der Rachitiker ausübe, wobei dahingestellt bleiben müsse, ob nicht ein gewisser Anteil der Wirkung dem Lebertran, seinem häufigsten Vehikel, zugeschrieben werden dürfe.

1903 sah Stoeltzner an drei mit Phosphor behandelten schweren Fällen von Rachitis keine Phosphorsklerose.

Schon 1909 veröffentlicht Schabad l. c. eingehende Stoffwechselversuche, in denen er am rachitischen Kind nachweist, daß Phosphor allein keinen Einfluß auf die Stoffwechselvorgänge habe, die Kalzium-Retention nicht steigere, aber — und dieser Gedanke wird hier zum erstenmal experimentell gestützt — es wird nachgewiesen, daß die kalkretentionssteigernde Wirkung des Lebertrans durch Hinzufügen von kleinsten Phosphordosen wesentlich erhöht wird.

Im Gegensatz dazu fanden Frank und Schloß[25]) 1914 in ihren vergleichenden Untersuchungen über die Wirkung von Lebertran einerseits und Phosphorlebertran andererseits beim künstlich ernährten rachitischen Kind, daß in allen Versuchsreihen der Gang der Stoff-

[25]) Frank u. Schloss: „Zur Therapie d. Rachitis", 4. Mittlg. Jahrb. f. Kinderhk. 79, 1914.

wechselvorgänge völlig unabhängig von dem Phosphorzusatz verlaufe, und daß die Annahme einer Überlegenheit des Phosphorlebertrans gegenüber dem Lebertran nicht aufrechtzuerhalten sei. Weder Kalk- noch Phosphor-Umsatz würden durch den Phosphor-Zusatz beeinflußt.

Neuestens (1927) erbrachten Heß und Weinstock[26]) den eindeutigen experimentellen Nachweis, daß elementarer Phosphor allein weder prophylaktisch noch therapeutisch gegen Rachitis wirksam ist.

Die Ansicht von der Steigerung der Lebertranwirkung durch minimale Phosphordosen teilten nach Schabad noch viele, ja die meisten Autoren; vielfach wurde sie auch durch eingehende Versuche bestätigt.

So kamen Freudenberg und Klocmann l. c. 1913 zu dem Ergebnis, daß der Phosphorlebertran erst durch die Kombination beider Substanzen seine volle Wirkung entfaltet. Die Wirksamkeit des Phosphors besteht nach Freudenberg und Klocmann darin, daß er als oxydierendes Agens wirkt. „Bei den äußerst kleinen eingeführten Mengen kann es sich nicht um eine direkte chemische Reaktion, sondern nur um die Rolle des Phosphors als Katalysator handeln." So heißt es wörtlich. Und weiter: „Das Urteil über den therapeutischen Effekt des Phosphorlebertrans ist dahin zusammenzufassen, daß es sich bei ihm um eine Erhöhung der oxydativen Kräfte des Organismus unter Bildung von an Oxygruppen reichen Körpern handelt, die für Übertragung resp. Verankerung des Kalziums nötig sind." Im Phosphor-Lebertran wird der Phosphor als Sauerstoff übertragender Katalysator angesehen. Wir finden hier einen neuen Begriff eingeführt: der Phosphor als sauerstoffübertragender Katalysator. Diesen Gedanken greift Stoeltzner 1927[27]) in seiner Arbeit: „Zur Behandlung der Rachitis mit Lebertran" auf. Nachdem er auseinandersetzt, daß ausschließlich der gelbe, giftige Phosphor wirke und dieser nur in Kombination mit Lebertran wirke, und daß die vermehrte Kalkretention nur nach Lebertran und nur beim rachitischen, nicht beim gesunden Kinde auftrete, heißt es wörtlich: „Sehr merkwürdig ist nun, daß die antirachitische Kraft des Lebertrans durch einen kleinen Zusatz von dem an sich gegen Rachitis unwirksamen gelben Phosphor gesteigert wird." Und weiter schreibt Stoeltzner, beherrscht von dem Gedanken, daß das wirksame Prinzip des Lebertrans in seinem Gehalt an Oxysäuren begründet sei: „Die Verstärkung der antirachitischen Wirkung des Lebertrans durch einen kleinen Zusatz von gelbem Phosphor wird man sich, wenn die Wirkung des Lebertrans an den Oxysäuren haftet, so vorzustellen haben, daß der Phosphor in gewissem Umfange die Oxydation von unwirksamen un-

[26]) Hess u. Weinstock: „Der Wert d. element. Phosphors i. d. Rachitistherapie", zit. nach Mon. f. Kinderhk. 36, 1927.

[27]) Stoeltzner: „Zur Behandlung d. Rachitis m. Lebertran", Mü. Med. Wo. 1921, p. 272 u. 1481.

gesättigten Säuren zu wirksamen Oxysäuren katalytisch beschleunigt."

Wie wenig geklärt die Erkenntnis von der Art der Wirkung des Phosphors und des Lebertrans im Körper des Rachitikers und ihre Beziehungen zueinander 1923 noch sind, sehen wir deutlich aus einer zusammenfassenden Darstellung des Problems durch Hochsinger, in Pfaundler und Schloßmanns Lehrbuch der Kinderheilkunde 1923. Es heißt da pag. 706: „Man kann sich die Wirkung des Phosphorlebertrans derart vorstellen, daß die eine Komponente desselben, der Phosphor, durch seine kondensierende Wirkung auf das Knochengewebe die Einschmelzung des Knochengewebes hemmt und die Bereitschaft des neugebildeten balkenlosen Osteoids zur Wiederaufnahme von Kalk fördert. Sind diese Phasen durch den Phosphor hergestellt, dann kann sich das kalklose Osteoid durch den unter dem Einfluß des Lebertrans im Organismus aufgespeicherten Kalk wieder absättigen, und das umsomehr, wenn der im Lebertran enthaltene „Rachitiskörper" dem Weiterwirken der rachitogenen Noxe ein Ziel setzt. Nach Stoeltzner beschleunigt der Phosphor die Oxydation der im Lebertran enthaltenen ungesättigten Säuren zu antirachitisch wirksamen Oxysäuren auf katalytischem Wege."

Auch bei Finkelstein (Lehrbuch der Säuglingskrankheiten 1924) finden wir im Kapital über die Spasmophilie (pag. 562) eine Bestätigung seitheriger Erfahrungen. „Phosphor in anderen Lösungen als in Lebertran versagt stets", heißt es da, und weiter wird betont, daß Phosphor allein mit Lebertran gute Ergebnisse zeitige. Zusammenfassend sagt Finkelstein: „Der Phosphor steigert also nur, vielleicht als eine Art Katalysator die vom Lebertran ausgehende Wirkung."

Seitdem wir in den Untersuchungen über den Phosphor-Spiegel im Serum (Howland und Kramer[28]), Iversen und Lendstrup 1923), der bei florider Rachitis vor Manifestwerden der klinischen Symptome konstant erniedrigt ist und erst bei Abklingen der Erkrankung wieder zur Norm ansteigt, und in technisch einwandfreien Röntgenbildern einen objektiven Maßstab für die Wirkungsweise von Medikamenten bei Rachitis und in der Ratte ein jederzeit verfügbares Testobjekt haben, liegen gut fundierte, verwertbare Versuche über die Phosphor-Lebertranwirkung vor. So konnte bewiesen werden (Hess und Weinstock l. c. u. a.), daß Phosphor allein auf Rattenrachitis keinen Einfluß habe und auch die Emulsionen im allgemeinen wirkungslos seien.

Obgleich wir neuerdings über die oben erwähnten ausgezeichneten

[28]) Howland u. Kramer: Monatsschr. f. Kinderhk. 25, 1923.

Methoden verfügen, den Einfluß von Medikamenten auf rachitische Ratten zu prüfen, ist bis jetzt, meines Wissens, noch keine Arbeit erschienen, die sich mit der Untersuchung von verschiedenen Lebertransorten (nach Alter, Herkunft und Behandlung), die empirisch verschieden wirksam gegen Rachitis sind, befaßt hätte. Daß es verschieden wirkenden Lebertran gibt, daß wir heute noch nicht wissen, ob wir wirksamen oder wertlosen Lebertran verordnen, ist vielen Forschern bekannt (Koeppe, Vollmer, Zweifel u. a.) und wurde erst kürzlich von Ibrahim, im Handbuch der gesamten Therapie „Behandlung der Rachitis" 1927, 5. Bd. S. 163, erwähnt.

Daß große Unterschiede zwischen den einzelnen Lebertransorten nach Alter, Herkunft und Aufbewahrung bestehen, ist schon 1903 von Koeppe[29]) beobachtet und 1926 beschrieben worden. Mit Hilfe der Blutkörperchenmethode, bei der rote Blutkörperchen als feinstes biologisches Reagenz Säuren gegenüber sich allen chemischen Untersuchungsarten als weit überlegen erwiesen, konnten verschiedene Lebertran- und Ölsorten geprüft werden. Koeppe fand schon 1903, daß es sauren und nicht sauren Lebertran gibt, und konnte 1926 nachweisen, daß die U.V.-Strahlen bei Sauerstoffzutritt dieses Sauerwerden, Oxydation, wesentlich beschleunigen und daß unter ihrer Wirkung auch frischer, neutraler Lebertran sauer wurde.

D. Die Oxydationsprodukte im Lebertran.

Die Ansichten über die biologische Wirkung dieser Oxydationsprodukte im Lebertran haben sich in den letzten Jahren wesentlich gewandelt. In der oben erwähnten Arbeit „Untersuchungen zum Spasmophilieproblem" waren Freudenberg und Klocmann l. c. 1913 der Ansicht, der Lebertran wirke durch seinen hohen Gehalt an Oxysäuren und glaubten in dem „Oxyprodukt" ein intensiver und rascher wirkendes Heilmittel gegen die Rachitis gefunden zu haben; dem Phosphor schrieben sie die Rolle eines Sauerstoff übertragenden Katalysators zu.

Stoeltzner l. c., der 1921 den gleichen Gedanken verfolgte (s. pag. 12), sagte 6 Jahre später[30]), daß durch die Entdeckung des antirachitischen Vitamins im Unverseifbaren des Lebertrans dieser Vorstellung der Boden entzogen worden sei. Diese Oxydationsprodukte.

---

[29]) Koeppe: „Angriffspunkt u. Wirkungsweise d. ultraviolett. Strahlen i. d. Nahrung u. i. Körper des Kindes", 3. Mitteil., „Wirkung d. U.-V.-Strahlen auf Öle", Arch. f. Kinderhk., 79 Bd.
Ders.: Vers. südwestd. Kinderärzte i. Wiesbaden, 1926, Monatsschr. f. Kinderhk. 32, 1926.

[30]) Stöltzner: „Aktivierung d. Ergosterins durch Phosphor", 38. Vers. d. deutschen Kinderärzte, 1927.

denen man vor 15 Jahren die rachitisheilende Kraft des Lebertrans zuschrieb, gelten heute als die Feinde des antirachitischen Prinzips (Scheer und Rosenthal[31]), György[32]). Wie kam die Wandlung zustande?

Vollmer[33]) machte 1926 bei seinen Untersuchungen über die antirachitische Wirksamkeit des wässerigen Lebertranextraktes die Beobachtung, daß bestrahlter Lebertran und bestrahltes Lebertranwasser ihre antirachitische Wirksamkeit verlieren. Diese Beobachtung wurde ihm kurz darauf von Rekling-Kopenhagen[34]) bestätigt.

Anfang 1927 fand Hottinger[35]) bei seinen experimentellen Untersuchungen über das antirachitische Prinzip bestrahlter Nahrung, daß durch Bestrahlen während mehrerer Stunden aktives Olivenöl und aktives Cholesterin (die vorher im Tierversuch sich als stark antirachitisch erwiesen hatten) ihre Wirksamkeit verloren hatten, und zwar unwiederbringlich, diese überbestrahlten Substanzen erlangten ihre Aktivität nicht wieder. Hottinger konnte zeigen, daß das Unverseifbare im Lebertran, das natürliche antirachitische Prinzip und das synthetisch in vitro durch (kurzes) Bestrahlen gewonnene Cholesterin ein übereinstimmendes Verhalten zeigten:

1. Hinfälligkeit bei langem Lagern;
2. Hitzeresistenz gegen mäßig hohe Temperaturen;
3. Widerstandskraft gegenüber dem Verseifungsprozeß;
4. Aktivitätsverlust bei Überstrahlen.

Es frägt sich nun: wie ist es möglich, daß das antirachitische Prinzip durch kurzes Bestrahlen (der Öle, Nahrungsmittel etc.) erzeugt und durch langes Bestrahlen wieder zerstört wird? Was geht während der Bestrahlung in der bestrahlten Substanz (hier in den verschiedenen Ölen) vor sich?

Aufschluß über diese Frage gibt uns die Arbeit von Koeppe l. c.: Wirkung der U.V.-Strahlen auf Öle.

Durch voraufgehende Arbeiten[36]) hatte Koeppe festgestellt, daß die U.V.-Strahlen auf den Fettbestandteil der Blutkörperchenhülle wirken

[31]) Scheer u. Rosenthal: „Die antirachit. Wirkung von i. CO_2-Atmosphäre bestrahlter Milch", Zeitschr. f. Kinderhk. 44, Juni 1927.

[32]) György u. Jenke: „Untersuchungen ü. d. exp. Rachitis", 3. Jahrb. f. Kinderhk., 1926, 115, p. 68.

[33]) Vollmer: „Die antirachit. Wirksamkeit d. wässrigen Lebertranes", Zeitschr. f. Kinderhk., 1926, 42.

[34]) Rekling: „Untersuchungen ü. d. Photoaktivität gewisser Öle mit spez. Berücksichtigung ihres antirachit. Effektes", Acta radiolog. 5, H. 28, 1926.

[35]) Hottinger: Exp. Untersuchungen ü. d. antirachit. Prinzip bestrahlter Nahrung", Zeitschr. f. Kinderhk. 43, 1927.

und hier durch einen Oxydationsvorgang Säure gebildet wird. So lag der Gedanke nahe, den Einfluß der U.V.-Strahlen auf Fette und Öle zu studieren. Die Versuche über die Bestrahlung roter Blutkörperchen in vitro hatten ergeben, daß unter Einfluß der U.V.-Strahlen Hämolysine entstehen. So wurde die Frage nach der U.V.-Strahlenwirkung auf Öle dahin genauer formuliert: Entstehen beim Bestrahlen von Fetten und Ölen Hämolysine? Als geeignetes Reagenz war die biologische Methode der Prüfung durch rote Blutkörperchen durch frühere Arbeiten Koeppes und seiner Schüler[36]) gegeben. Beim Bestrahlen der verschiedensten Öle tierischer, pflanzlicher und anorganischer Herkunft ergab sich:

1. Die U.V.-Strahlen wirken oxydationsfördernd, es wird Säure gebildet.
2. Die Einwirkung der U.V.-Strahlen auf Öle ist nur nachweisbar, wenn die Bestrahlung bei Luftzutritt zum Öl erfolgte.
3. Zur Oxydation, auch bei Gegenwart von Sauerstoff, erscheint noch ein Katalysator notwendig.

Die Säurebildung und ihren Grad konnte Saib Ragib[37]) chemisch durch Titration nachweisen. Aus einer anderen Arbeit von Koeppe: „Über das Oxydationsförderungsvermögen der U.V.-Strahlen"[38]) ersehen wir eine noch exaktere Formulierung der Wirkung der U.V.-Strahlen auf Öle, es heißt da zum Schluß:

1. Die unter U.V.-Strahlenwirkung erfolgende Oxydation des Lebertrans ist eine beschleunigte Spontanoxydation.
2. Die U.V.-Strahlenhämolyse ist eine beschleunigte Spontanhämolyse, beruhend auf Oxydationsvorgängen.

Hiermit ist die Vermutung Hottingers (Untersuchung über bestrahltes Ergosterin)[39]), daß das Überbestrahlen als Oxydation gedeutet werden muß, als richtig bewiesen und erklärt.

Nun wissen wir aus experimentellen Arbeiten, daß Überbestrahlung das antirachitische Prinzip zerstört (Hess, Adam, György, Hottinger), und zwar durch die bei der Bestrahlung gebildeten Oxyda-

---

[36]) Koeppe: „Über das Lackfarbenwerden d. roten Blutscheiben", Pfl. Arch. 1903, Bd. 99.
Ders.: Einfluß d. U.-V.-Strahlen auf r. Blutkörperchen in vitro", Arch. f. Kinderheilk., 79. Bd. Dort Literatur ü. Arbeiten i. dies. Gebiet.

[37]) Saib Ragib: „Die Wirkung der U.-V.-Strahlen a. Lebertran u. d. Öle", 9. Mitt., Arch. f. K.-H., 1928.

[38]) Koeppe: „Über d. Oxydationsförderungsvermögen d. U.-V.-Strahlen", Arch. f. Kinderhk., 85. Bd., H. 1 u. 2.

[39]) Hottinger: „Untersuchungen über bestrahltes Ergosterin", Zeitschr. f. Kinderhk., Bd. 44, Juli 1927.

tionsprodukte. Diese Oxydationsprodukte entstehen aber (nach Koeppe l. c. und in Wiesbaden, Tagung südwestdeutscher Kinderärzte, 1926) nur, wenn unter Sauerstoffzutritt bestrahlt wird, nicht unter Luftabschluß. Die experimentelle Auswertung dieser Erkenntnis zeigt György in seinen Versuchen an Ratten: es zeigt sich, daß bei Überbestrahlung unter Luftabschluß das antirachitische Prinzip nicht zerstört wird.

Die weitere Nutzanwendung dieser Ergebnisse finden wir im Juni 1927 bei Scheer und Rosenthal (l. c.) in Versuchen über die antirachitische Wirkung von in Kohlensäure-Atmosphäre bestrahlter Milch. Von der Überlegung ausgehend, daß die Oxyprodukte durch schlechten Geruch und Geschmack die Nahrungsmittel ungenießbar machen, daß diese Oxyprodukte aber unter Luftabschluß gar nicht entstehen und die Nahrungsmittel trotzdem antirachitische Heilkraft erlangen, wurde Milch, als souveränes Kindernährmittel, in Kohlensäure-Atmosphäre bestrahlt, und es trat der erwartete Erfolg ein: man erhielt ein geruch- und geschmackloses antirachitisch wirksames Nahrungsmittel. Auch Aurnhammer[43]) hatte mit in Quarzkolben bestrahlter Buttermilch gute Erfolge. Auf welchen bei Bestrahlung der Milch auftretenden Stoffen die in letzter Zeit, auch von Aurnhammer gemeldeten Intoxikationen beruhen, ist noch nicht aufgeklärt. Jedenfalls mahnen diese Erfahrungen zur Vorsicht.

Es werden also (nach Scheer, Hottinger, Vollmer, György Koeppe u. a.) bei Bestrahlung von Ölen und Fetten in Gegenwart von Sauerstoff Oxydationsprodukte, Säuren, gebildet, welche:

1. die früher schon bekannten Veränderungen des Cholesterins und Lebertrans am Licht und auch den unangenehmen Geschmack und Geruch bewirken,
2. nicht das antirachitische Prinzip darstellen, es vielmehr zu zerstören scheinen.

Unabhängig von Sauerstoffgegenwart entsteht durch die U.V.-Bestrahlung eine Veränderung der Sterine, die als das eigentliche antirachitische Prinzip angesehen werden muß (Scheer und Rosenthal).

---

[40]) Vollmer: „Erfahrungen m. bestrahlter, ätherextrahierter Nahrung", Zeitschr. f. Kinderhk. 43, April 27.
Ders.: „Zur Cholesterintherap. Rachitis", ebend., Bd. 44.

[41]) Koeppe u. Lauber: „Messungen der Strahlenintensität d. Quarzlampe", 6. Mitt., Arch. f. Kinderhk., 84. Bd., H. 1.

[42]) Jundell: „Med. diät. Behandlung u. Vorbeugung d. Rachit.", 38. Vers. d. Gesellsch. deutscher Kinderärzte, 1927.

[43]) Aurnhammer: Arch. f. Kinderhk. 1926, Bd. 79, p. 253.

II. Kapitel:

Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Öle mit und ohne Phosphorzusatz unter Licht- und Lufteinwirkung.

A. Der Anlaß zu den Versuchen.

An diese oben erwähnte Säurebildung im Lebertran und anderen Ölen bei Bestrahlung in Sauerstoffgegenwart, die bei langer Bestrahlung Werte erreichte, die Ragib l. c. sogar durch Titration messen konnte, knüpfen meine Untersuchungen an. Grundlegend für meine Arbeit wurde die Beobachtung Koeppes[29]), daß es Lebertran und andere Öle von verschiedener Wirksamkeit und verschiedenem Verhalten roten Blutkörperchen gegenüber gibt, daß Lebertran aus ein und derselben Flasche zu verschiedenen Zeiten geprüft, verschieden reagiert, und daß man die Veränderungen, die im Laufe von Monaten und Jahren an diesen Ölen nachweisbar sind, auch durch Bestrahlen mit U.V.-Strahlen in kurzer Zeit erreichen, also in allen Phasen bequem studieren kann.

Die in der 8. Mitteilung mitgeteilten Beobachtungen über Veränderung des Lebertrans durch Stehen, veranlaßte nachzusehen, ob dieses Verhalten auch beim Phosphorlebertran zu finden wäre. Bei Durchsicht der Versuchsprotokolle fand sich da eine, vor Jahren angestellte, aber nicht weiter verfolgte Beobachtung Koeppes, die stutzig machte und zu weiterer Arbeit anspornte.

Koeppe fand am 24. 4. 1903, daß Blut in Lebertran schwarz wurde nach einigen Stunden, in Phosphorlebertran nach 24 Stunden aber noch rot war; weiter wurden am 30. 3. 1926 ein frischer Lebertran und ein frischer Phosphorlebertran mit Blut geprüft: in beiden blieb das Blut rot. Nach 3 Monaten wurden dieselben Öle aus denselben Flaschen am 7. 7. 1926 wieder geprüft, und es erwies sich der Lebertran als sauer, er schwärzte rote Blutkörperchen, der Phosphorlebertran war nicht sauer geworden: die Blutkörperchen blieben rot. Es galt zu untersuchen, ob es sich hier um einen gesetzmäßigen Vorgang oder um Zufallsbefunde handelte und wie sich andere Ölsorten verhalten würden.

B. Versuchsanordnung.

Um vergleichbare Resultate zu erhalten, wurden bei allen Versuchsreihen die gleichen Bedingungen eingehalten. Aus früheren Arbeiten war bekannt[41]), daß die Wahl des Brenners, der Abstand des Versuchsobjektes von der Anode oder Kathode der Strahlenquelle, die Menge und die Oberfläche von Bedeutung seien. Die Methodik war durch Arbeiten Koeppes und seiner Schüler über den Einfluß der U.V.-Strahlen auf rote Blutkörperchen und Öle gegeben und im roten Blutkörperchen ein

außerordentlich feines Reagenz auf Spuren von Säure gefunden. Bekannt war auch aus früheren Arbeiten, daß durch Bestrahlen von Ölen mit U.V.-Strahlen die im Laufe von Monaten und Jahren langsam erfolgende Oxydation in kurzer Zeit erreicht und stufenweise verfolgt werden konnte.

Aus 10 verschiedenen unbestrahlten Lebertransorten aus 8 verschiedenen Drogerien und Apotheken und 2 aus Oslo vom Jahre 1927 und 1928, die in luftdicht abgeschlossenen Blechgefäßen versandt und aufbewahrt worden waren, habe ich in Vorversuchen 2 Sorten herausgefunden, die rote Blutkörperchen erst nach 4 Tagen bräunten, und zwar waren das: „Drogerie W. versiegelte Flasche" und „Oslo 1928", beide Sorten wurden erst kurz vor Beginn des Versuches geöffnet. In der Tabelle ist Lebertran „Drogerie W." mit A.. derselbe mit 0.01% Phosphor mit B. bezeichnet. Alle anderen Proben von 1—13 stammen aus „Oslo 1928" (s. Verzeichnis der Ölsorten S. 21). Von den anderen 8 Lebertransorten waren einige, nebenbei bemerkt, so sauer, daß sie rote Blutkörperchen nach wenigen Minuten schon schwärzten.

Mit den beiden ausgewählten Sorten, die sicher keine nachweisbaren Spuren Säure enthielten, wurden die folgenden Hauptversuche angestellt.

Die für alle Versuche gleichbleibenden Bedingungen waren folgende:

1. Quarzlampe Hanau, Brenner Nr. 222 684.
2. Abstand des Versuchsobjektes von der Anode des Brenners: 38 cm.
3. Es wurden von jeder Ölsorte 5 ccm in gleichen, offenen runden Glasschälchen von 0,9 cm Höhe und 4.8 cm Durchmesser bestrahlt.
4. Die Lampe wurde vor jeder Bestrahlung 20 Minuten eingebrannt, weil sie dann erst eine gleichmäßige Intensität erreicht hat.
5. Die Schalen standen zu vieren in einem Kreis, in dessen Mitte das Lot von der Anode gefällt war.

Die Prüfung wurde vorgenommen an folgenden Ölen:

C. Ölsorten.

A. Drogerie W. verschlossene Flasche,
B. Drogerie W. verschlossene Flasche mit 0,01% Phosphor.
Nr. 1 Lebertran Oslo 1928, abgefüllt 20. 6. 28.
Nr. 2 Lebertran Oslo 1928, abgefüllt 20. 6. 28 mit 0,01% P.
Nr. 3 Sesamöl.
Nr. 4 Sesamöl mit 0,01% Phosphor.
Nr. 5 Paraffinöl.
Nr. 6 Paraffinöl mit 0,01% Phosphor.
Nr. 7 Chemisch reines Triolein.
Nr. 8 Chemisch reines Triolein mit 0,01% Phosphor.

Nr 9 Lebertran Oslo 1928 abgefüllt am 28. 8. 1298.
Nr. 10 Lebertran Oslo 1928 abgefüllt am 28. 8. 28 mit 0,01% P.
Nr. 11 Lebertran Oslo 1928 abgefüllt am 28. 8. 28 mit 0,1% P.
Nr. 12 Lebertran Oslo 1928 abgefüllt am 28. 8. 28 mit 1,0% P.
Nr. 13 Lebertran Oslo 1928 abgefüllt am 28. 8. 28 mit 0,05% P.

In allen Versuchsreihen behalten die Öle ihre hier angegebene Bezeichnung und Nummer bei.

In Vorversuchen wurde festgestellt, daß eine Bestrahlzeit von 20—40 Minuten bei den soeben genannten Bedingungen einen Säuregrad erzielte, der einem monatelangen Stehenlassen des Lebertrans entsprach und der bequem die Bräunung der roten Blutkörperchen im Verlauf von 1 bis 2 Stunden verfolgen ließ. Ich habe mich deshalb bei allen Versuchen an diese Bestrahlzeiten gehalten. Den Gang einer Versuchsreihe, der für alle Versuche grundsätzlich der Gleiche blieb, soll hier einmal kurz beschrieben werden:

Gleichhohe und gleichweite Eprouvetten wurden bis zu einer Marke, die einem Inhalt von 5 ccm entsprach, mit den zu prüfenden Ölen gefüllt und etikettiert (um das Pipettieren, das bei dickflüssigen Ölen leicht Verunreinigung einer Sorte mit der vorhergehenden zur Folge hat, zu vermeiden).

Eine gleiche Anzahl Glasschälchen von 0,9 ccm Höhe und 4,8 cm Durchmesser wurden ebenso etikettiert und der Inhalt jeder Eprouvette in das zugehörige Schälchen ausgegossen. Die Schälchen wurden, nach Einbrennen der Lampe, in Gruppen gleicher Bestrahlzeiten (nie mehr als 4 Schälchen auf einmal) bestrahlt. Nach der Bestrahlung wurde der Inhalt jedes Schälchens in seine Eprouvette zurückgegossen und nach Abkühlung der Öle auf Zimmertemperatur jeder Eprouvette ein Tropfen Blut aus der Fingerbeere (immer der gleichen Person) zugesetzt. Zu jeder Versuchsreihe wurde von jeder Ölsorte eine unbestrahlte Probe von 5 ccm zur gleichen Zeit wie die bestrahlten Öle mit Blut versetzt. In Abständen von 5—10 Minuten wurden die nebeneinander aufgestellten Proben in auffallendem Licht gegen weißen Hintergrund verglichen. Die Öle waren vor und nach dem Bestrahlen, wenn nicht anders vermerkt, wasserklar und von ganz blaßgelblicher Farbe.

D. Versuche.

1. Versuchsreihe (Vorversuch).

Es werden 10 Lebertransorten mit Blut geprüft (unbestrahlt und ohne Phosphorzusatz) und als beste Sorten ein Lebertran aus Oslo 1928, der in luftdicht verschlossener Blechflasche versandt und aufbewahrt worden war, und ein Lebertran aus der Drogerie W. aus versiegelter Fla-

sche erkannt und für alle folgenden Versuche ausgewählt. Sie bräunten erst nach 4 Tagen rote Blutkörperchen. Von diesen beiden Lebertransorten werden je 200 ccm in der Apotheke mit Phosphor 0,01:100 versetzt. (Stammlösung des Apothekers: Phosphor in Paraffinöl.)

2. Versuchsreihe.

Je 5 ccm Lebertran A werden bestrahlt: 20′ und 40′.
Je 5 ccm Phosphor-Lebertran B werden bestrahlt: 20′ und 40′.
Je eine Probe A und B bleiben unbestrahlt.
Der Blutzusatz erfolgt nach dem Bestrahlen und Zurückgießen in die noch warmen Öle.

Tabelle 1.

25. 6. 28	Lebertran A	Phosphorlebertr. B	Lebertran A	Phosphorlebertr. B	Kontrollen unbestrahlt	
1 Tr. Blut nach	20′ bestrahlt	20′ bestrahlt	40′ bestrahlt	40′ bestrahlt	A	B
	rot	rot	rot	rot	rot	rot
10′	Sp. verfärbt	rot	Sp. bräunlich	rot	rot	rot
20′	bräunlich	rot	braun	braun	rot	rot
40′	braunrot	rotbräunlich	schwarzbraun	schwarzbraun	rot	rot
60′	braunrot	braunrot	schwarzbraun	schwarzbraun	bräunl.-rot	rot
80′	braun	braunrot	schwarzbraun	schwarzbraun	bräunl.-rot	rot
36 Std.	dunkelbraun	dunkelbraunrot	schwarzbraun	schwarzbraun	bräunl.-rot	kirschrot
3 Tagen	schwarzbraun	dunkelbraunrot	schwarzbraun	schwarzbraun	bräunl.-rot	kirschrot

Ergebnis: In der 20 Minutengruppe wird der Phosphorlebertran B 30′ später braun, wie der reine Lebertran A. In der 40′-Gruppe 10′ später; die Verfärbung erfolgt hier bei beiden Proben so schnell, daß sie schlecht zu verfolgen ist. Bei den Kontrollen ist der unbestrahlte Lebertran A nach 60′ bräunlich, der P. Lebertran B nach 3 Tagen noch kirschrot.

Da bei dem Zusatz von Blut in die noch warmen Öle eine starke Trübung entsteht, die die Farbennuancen schlecht erkennen läßt, wird bei den folgenden Versuchen das Blut erst den auf Zimmertemperatur abgekühlten Ölen zugesetzt. Diese Maßnahme ändert die Resultate keineswegs, sie erleichtert nur das Ablesen.

3. Versuchsreihe.

Öle A und B. Blutzusatz nach Erkalten der Öle. Tp. unter dem Brenner 48° C, bei Blutzusatz 22° C. Bestrahlzeiten: 25 und 30'.
Tabelle 2

Tabelle 2.

28. 6. 28	Lebertran A	Phosphorlebertr. B	Lebertran A	Phosphorlebertr. B	Kontrollen unbestrahlt	
1 Tr. Blut nach	25' bestrahlt	25' bestrahlt	30' bestrahlt	30' bestrahlt	A	B
	rot	rot	rot	rot	rot	rot
10'	Sp. bräunlich	rot	etwas verfärbt	rot	rot	rot
20'	bräunlich	bräunl.-rot	rot-bräunlich	rot-bräunlich	rot	rot
40'	braunrot	rotbraun	braun	braun	rot	rot
60'	dunkelbraun	dunkelbraun	dunkelbraun	dunkelbraun	bräunlich	rot
36 Std.	schwarzbraun	schwarzbraun	schwarzbraun	schwarzbraun	braun	kirschrot

Ergebnis: Der bestrahlte P. Lebertran B bräunt rote Blutkörperchen 10' später als reiner bestrahlter Lebertran A. Der unbestrahlte Lebertran ist nach 60' bräunlich, nach 36 Stunden braun, der P. Lebertran bleibt rot.

4. Versuchsreihe.

Öle A und B. Bestrahlzeiten 20, 25, 30 und 40'.
Tp. unter dem Brenner 38°.
Die zurückgegossenen bestrahlten Öle werden in einer Wärmewanne mit fließendem heißem Wasser auf einer Temperatur von 36—40° erhalten. Die Verfärbung nach dem Blutzusatz erfolgt so schnell und gleichmäßig, daß ein Unterschied zwischen bestrahltem P. Lebertran und bestrahltem Lebertran nicht einwandfrei festzustellen ist. Die unbestrahlten auf derselben Temperatur erhaltenen Kontrollproben bleiben nach Blutzusatz rot.
Tabelle 3

Die Versuche werden erst nach 4 Wochen wieder aufgenommen; es zeigt sich, daß Lebertran A und B, die inzwischen in farblosen, offenen Flaschen gestanden haben, keine klaren Resultate mehr liefern. Es wird von nun ab Lebertran Oslo 1928 verwandt. Der Vorrat bleibt in fest verschlossenem Blechgefäß an kühlem Ort ruhig stehen und erweist sich

Tabelle 3.

Die Ölproben stehen: der Wärmewanne.

29. 6. 28 1 Tr. Blut nach	Lebertran A 20' bestrahlt	Phosphor-lebertran B 20' bestrahlt	Lebertran A 25' bestrahlt	Phosphor-lebertran B 25' bestrahlt	Lebertran A 30' bestrahlt	Phosphor-lebertran B 30' bestrahlt	Lebertran A 35' bestrahlt	Phosphor-lebertran B 35' bestrahlt	Kontrollen unbestrahlt A	 B
	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
5'	rot	rot	rot	rot	rot	rot	Stich bräunlich	Stich bräunlich	rot	rot
10'	rot	rot	leichter Stich bräunlich	bräunlich	bräunlich-rot	bräunlich-rot	rotbraun	braunrot	rot	rot
18'	Stich bräunlich	Stich bräunl.-rot	braun	braun	braun	braun	braun	braun	rot	rot
22'	rotbraun	rotbraun	braun	braun	dunkel-braun	braun	dunkel-braun	dunkel-braun	rot	rot
30'	braun mit Sp. rötlich	braun	braun	braun	dunkel-braun	braun	dunkel-braun	dunkel-braun	rot	rot
45'	dunkel-braun	dunkel-braun	dunkel-braun	dunkel-braun	dunkel-braun	dunkel-braun	dunkel-braun	dunkel-braun	rot	rot

auch nach Abschluß der Versuche (s. Tabelle 10) noch säurefrei. Die folgenden Versuche sind mit den am 20. 6. 28 abgefüllten und damals auch mit Phosphorzusatz versehenen Proben vorgenommen.

5. Versuchsreihe.

Lebertran Oslo 1928 abgefüllt am 20. 6. 28.

Es werden miteinander verglichen: Lebertran 1. P. Lebertran 2, Sesamöl 3 und P. Sesamöl 4.

3 Gruppen von je 5 ccm von Öl 1, 2, 3 und 4 werden bestrahlt: 1. Gruppe 20′, 2. Gruppe 25′ und 3.Gruppe 30′, eine 4. Gruppe mit je 5 ccm einer jeden Ölsorte bleibt unbestrahlt. Tp. unter dem Brenner: 48°, bei Blutzusatz: 20°.

Tabelle 4

Ergebnis: Der Lebertran (1) wird eher braun und schwarz wie der P. Lebertran (2). Das P. Sesamöl (4) wird schnell braun, schneller als der reine Lebertran (1), während das reine Sesamöl (3) auch nach 7 Stunden noch rot ist. Bei den unbestrahlten Kontrollen beginnt der P. Lebertran (2) erst 6 Stunden später als der reine Lebertran sich zu verfärben, das Sesamöl (3) bleibt rot, das P. Sesamöl (4) ist nach 7 Stunden rotbraun, also spontan oxydiert.

6. Versuchsreihe.

Die Schälchen stehen während der Bestrahlung in einer großen Schale, die mit Eisstücken gefüllt ist; es wird während des Bestrahlens immer neues Eis zugegeben.

Tp. des Eiswassers während der Bestrahlung: + 1,5°

Tp. der Öle bei der Untersuchung: + 20°

Bestrahlzeiten: 20 und 30'.

Bestrahlt werden Lebertran (1), P. Lebertran (2), Sesamöl (3) und P. Sesamöl (4).

Tabelle 5

Ergebnis: Die Verfärbung tritt später auf als bei den bei Brennertemperatur bestrahlten Ölen der vorigen Gruppen, die Resultate sind aber dieselben: Lebertran wird vor P. Lebertran sauer, Sesamöl garnicht., P Sesamöl sehr schnell. Die unbestrahlten Kontrollen zeigen das gleiche Verhalten.

7. Versuchsreihe.

Lebertran (1) und Lebertran (2) werden mit Paraffinöl (5) und P. Paraffinöl (6) verglichen.

Bestrahlzeit 50'. Bedingungen wie oben (Versuchsreihe 5).

Tabelle 6

Tabelle 4.

24. 7. 28 Tr. Blut nach	Nr. 1 Leb. abg. 20. 6. 28 20' bestr.	Nr. 2 P.-Leb. abg. 20. 6. 28 20' bestr.	Nr. 3 Sesamöl 20' bestr.	Nr. 4 P.-Sesamöl 20' bestr.	Nr. 1 Leb. abg. 20. 6. 28. 25' bestr.	Nr. 2 P.-Leb. abg. 20. 6. 28 25' bestr.	Nr. 3 Sesamöl 25' bestr.	Nr. 4 P.-Sesamöl 25' bestr.	Nr. 1 Leb. abg. 20. 6. 28 30' bestr.	Nr. 2 P.-Leb. abg. 20. 6. 28 30' bestr.	Nr. 3 Sesamöl 30' bestr.	Nr. 4 P.-Sesamöl 30' bestr.	Kontrolle Nr. 1	Kontrolle Nr. 2	Kontrolle Nr. 3	Kontrolle Nr. 4
	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
10'	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	Sp. verf.	rot	Sp. verf.	rot	rot	rot	rot	rot	rot
15'	rot	rot	rot	Sp. verf.	Sp. verf.	rot	rot	Sp. verf.	Sp. verf.	bräun-lich	rot	Sp. verf.	rot	rot	rot	rot
20'	bräun-lich	brl.-rötl.	rot	Sp. verf.	bräun-lich	brl.-rötl.	rot	Sp. verf.	bräun-lich	bräun-lich	rot	Sp. verf.	rot	rot	rot	rot
30'	braun	rötl.-br.	rot	Sp. verf.	braun	rötl.-br.	rot	Sp. brl.	braun	braun	rot	Sp. verf.	rot	rot	rot	rot
40'	braun	braun-rötl.	rot	Sp. verf.	braun	rötl.-br.	rot	Sp. brl.	braun	braun	rot	bräun-lich	rot	rot	rot	rot
50'	braun	braun-rötl.	rot	Sp. verf.	braun	rötl.-br.	rot	Sp. brl.	braun	braun	rot	bräun-lich	rot	rot	rot	rot
60'	schw.-br.	braun-rötl.	rot	Sp. verf.	schw.-br.	braun-rötl.	rot	bräun-lich	schw.-br.	braun	rot	bräun-lichbr.	Stich rot	rot	rot	rot
70'	schw.-br.	braun-rötl.	rot	brl.-rot	schw.-br.	braun	rot	braun	schw.-br.	braun	rot	braun	Stich	rot	rot	rot
90'	schw.-br.	braun	rot	braun-rot	schw.-br.	braun	rot	braun	schw.-br.	schw.-br.	rot	braun	Stich	rot	rot	rot
7 Std.	schw.-br.	schw.	rot	braun	schw.	schw.	rot	braun	schw.	schw.-br.	rot	dkl.-braun	braun	rot-brl.	rot	rot-braun

Tabelle 5.

Bestrahlt in Eis: Lebertran Oslo 1928, abg. 20. 6. 28, Sesamöl.

24. 7. 28 1 Tr. Blut nach	Nr. 1 Lebertran 20' bestr.	Nr. 2 P.-Lebertr. 20' bestr.	Nr. 3 Sesamöl 20' bestr.	Nr. 4 P.-Sesamöl 20' bestr.	Kontrollen unbestrahlt 1	2	3	4	Nr. 1 Lebertran 30' bestr.	Nr. 2 P.-Lebertr. 30' bestr.	Nr. 3 Sesamöl 30' bestr.	Nr. 4 P.-Sesamöl 30' bestr.	Kontrollen unbestrahlt 1	2	3	4
	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
10'	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
15'	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	Stich braun	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
20'	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	bräunl.	Stich bräunl.	rot	Stich bräunl.	rot	rot	rot	rot
30'	Sp. verf.	ro	rot	rot	rot	rot	rot	rot	braun	bräun-lichrot	rot	bräunl.	rot	rot	rot	rot
40'	bräunl.	bräun-lichrot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	braun	braun	rot	braun-rot	rot	rot	rot	rot
50'	bräunl.	bräun-lichrot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	dunkel-braun	braun	rot	braun-rot	rot	rot	rot	rot
60'	braun	braun-rot	rot	braun-rot	brl.	rot	rot	rot	dunkel-braun	braun	rot	braun-rot	Stich	rot	rot	rot
70'	braun	braun-rot	rot	braun-rot	brl.	rot	rot	rot	schw.-braun	braun	rot	braun-rot	bräun-lich	rot	rot	rot
90'	schw.-braun	braun-rot	rot	braun-rot	brl.	rot	rot	rot	schw.-braun	braun	rot	braun-rot	bräun-lich	rot	rot	rot
7 St.	schw.	schw.	rot	braun	braun	rot-braun	rot	rot-braun	schw.	braun	rot	braun	braun	rot-braun	rot	rot-braun

Tabelle 6.

Lebertran Oslo 1928, 20. 6. 8., abg. Paraffinöl.

27. 7. 28 1 Tr. Blut nach	Nr. 1 Leber-tran 50' bestr.	Nr. 2 P.-Lebertr. 50' bestr.	Nr. 5 Paraf-finöl 50' bestr.	Nr. 6 P.-Paraf-finöl 50' bestr.	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 5	Nr. 6
					unbestrahlt			
10'	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
20'	Stich bräunl.	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
30'	bräun-lich	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
50'	dunkel-braun	Stich bräunl.	rot	rot	rot	rot	rot	rot
120'	schwarz	rotbraun	rot	rot	Stich	rot	rot	rot
24 Std.	schwarz	schwarz	rot	rot	braun	Stich	rot	rot
3 Tagen	schwarz	schwarz	rot	rot	schwarz	braun	rot	rot
	schwarz	schwarz	kirschrot	kirschrot	schwarz	braun	kirsch-rot	kirsch-rot

Ergebnis: Der Lebertran und P. Lebertran werden sehr schnell braun (hohe Bestrahlzeit). Paraffinöl und P. Paraffinöl bleiben rot nach stunden- und tagelanger Beobachtung.

8. Versuchsreihe.

Lebertran (1) und P. Lebertran (2) werden mit chemisch reinem Triolein (7) und P. Triolein (8) verglichen.

Bestrahlzeiten: 20, 30 und 40'.

Tp. bei der Bestrahlung 48° C. bei der Prüfung m. Blut 20°.

Tabelle 7

Ergebnis: Der Lebertran (1) wird 10—15' eher braun als P. Lebertran (2). Bei der 20-Minutenbestrahlung ist zwischen Triolein (7) und P. Triolein (8) kein Unterschied. Bei 30 und 40' Bestrahlung bleibt reines Triolein rot, P. Triolein bräunt nach 20—30 Minuten, es ist also sauer geworden. Von den 4 unbestrahlten Kontrollen wird das Blut im Lebertran nach 40' spontan braun, in den drei anderen Ölen ist es rot geblieben, es ist keine Säurung eingetreten.

Aus vorstehenden Versuchen geht eindeutig hervor, 1. daß nach kurzen Bestrahlzeiten (20—25'), die einem monatelangen Stehenlassen des Lebertrans in halbvollen Flaschen, Schütteln und Belichten ungefähr entsprechen, der reine Lebertran eher sauer wird als derselbe Lebertran mit 0,01%igem P. Zusatz.

Tabelle 7.

Lebertran Oslo 1928, abg. 20. 6. 28 + Triolein.

25. 7. 28 1 Tr. Blut nach	Nr. 1 Leber-tran 20' bestr.	Nr. 2 P.-Leb. 20' bestr.	Nr. 7 Triolein 20' bestr.	Nr. 8 Triolein 20' bestr.	Nr. 1 Leber-tran 30' bestr.	Nr. 2 P.-Leb. 30' bestr.	Nr. 7 Triolein 30' bestr.	Nr. 8 P.-Triolein 30' bestr.	Nr. 1 Leber-tran 40' bestr.	Nr. 2 P.-Leb. 40' bestr.	Nr. 7 Triolein 40' bestr.	Nr. 8 P.-Triolein 40' bestr.	Kontrollen unbestrahlt			
													1	2	7	8
	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
10'	rot	rot	rot	rot	rot (Sp.)	rot	rot	rot	rot (Sp.)	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
15'	rot (Sp.)	rot	rot	rot	bräun-lichr.	rot	rot	rot	bräun-lich	bräun-lich	rot	rot	rot	rot	rot	rot
20'	bräun-lichr.	rot	rot	rot	braun-rot	rot (Sp.)	rot	rot	braun	braun	rot	rot (Sp.)	rot	rot	rot	rot
30'	bräun-lichr.	rot	rot	rot	braun-rot	bräun-lich	rot	rot	braun	braun	rot	rot (Sp.)	rot	rot	rot	rot
40'	braun-rot	bräun-lichr.	rot	rot	braun	bräun-lich	rot	Sp. verf.	dkl.-braun	dkl.-braun	rot	Sp. brl.	brl.	rot	rot	rot
50'	braun	bräun-lichr.	rot	rot	braun	bräun-lich	rot	Sp. verf.	dkl.-braun	dkl.-braun	rot	bräun-lichr.	brl.	rot	rot	rot
60'	braun	bräun-lichr.	rot	rot	dkl.-braun	braun-rot	rot	bräun-lichr.	dkl.-braun	dkl.-braun	rot	bräun-lichr.	brl.	rot	rot	rot
70'	braun	rötl. braun	rot	rot	dkl.-braun	braun-rot	rot	bräun-lichr.	dkl.-braun	dkl.-braun	rot	bräun-lichr.	braun	rot	rot	rot
120'	braun	rot-braun	rot	rot	dkl.-braun	braun-rot	rot	bräun-lichr.	dkl.-braun	dkl.-braun	rot	bräun-lichr.	braun	rot	rot	rot

9. Versuchsreihe.

Interessant ist das Verhalten der unbestrahlten Kontrollen (1 und 2). Bei Beginn der Versuche am 21. 6. begann die spontane Verfärbung des unbestrahlten Lebertrans erst nach 2—3 Tagen (Vorversuch). Im Laufe der Zeit nimmt die Säuerung zu, am 24. 7., also 4 Wochen später, beginnt die Bräunung schon nach 60 Minuten, am 25. 7. schon nach 40'. (Tabelle 5 und 8, Kontrolle 1.) Der Lebertran „Oslo 1928", der am 20. 6. 28 dem luftdicht verschlossenen vollen Blechgefäß entnommen worden war, ist demnach im Verlauf der 4 Wochen, in denen die Versuche angestellt worden waren, etwas sauer geworden.

Als ich nach weiteren 4 Wochen die Versuche unter anderen Gesichtspunkten wieder aufnahm (9. Versuchsreihe), stellte sich heraus, daß eine noch weitgehendere Säuerung spontan eingetreten war, die unbestrahlte Lebertrankontrolle 1 wurde schon nach 20' bräunlich — auch der bestrahlte Lebertran wurde eher braun, als bei den früheren Versuchen.

In allen unbestrahlten P. Lebertrankontrollen (2) trat, auch nach 8 wochenlangem Stehen und tagelanger Beobachtung der Proben nach Blutzusatz keine Bräunung auf. Das Blut bekam schließlich eine kirschrote Farbe, es war Erstickungsblut infolge von Sauerstoffmangel daraus geworden, d. h. es war keine nachweisbare Säuremenge vorhanden.

Als sich nach den oben beschriebenen Versuchen das Resultat dahin formulieren ließ, daß der übliche minimale P. Zusatz von 0,01% zum Lebertran das Sauerwerden eine gewisse Zeit lang verhindern konnte, drängte sich unwillkürlich der Gedanke auf, ob stärkere P. Konzentrationen die Säuerung noch länger verhindern könnten, was in einem Rotbleiben des Blutes auch in länger bestrahltem P. Lebertran in Erscheinung treten müßte.

Um diesen Gedanken auf seine Richtigkeit zu prüfen, wurde von dem Lebertran Oslo 1928, der in den verflossenen 8 Wochen seit Öffnung des Blechgefäßes in dem festverschlossenen Blechgefäß ungeschüttelt und ungeöffnet in einem kühlen Raum gestanden hatte von Neuem Lebertran entnommen und zwar 4 Portionen: drei davon erhielten in der Apotheke einen Phosphorzusatz, Nr. 10 0,01%, Nr. 11 0,1%, und Nr. 12 1,0%. Eine Portion (Nr. 9) blieb ohne P. Ein Tag nach der Entnahme aus dem Blechgefäß und der Herstellung des P. Lebertrans wurden die 3 verschiedenen Konzentrationen samt dem reinen Lebertran nach 30' langer Bestrahlung mit Blut auf ihren Säuregehalt geprüft.

Geprüfte Öle: reiner Lebertran Nr. 9, 0,01%iger, Nr. 10; 0,1%iger, Nr. 11; und 1,0%iger Nr. 12 P. Lebertran.

Bestrahlzeit 30 Minuten. Tp. unter dem Brenner 38°, Tp. bei Blutzusatz 22°. Tabelle 8

Tabelle 8.

Lebertran Oslo 1928, abg. 27. 8. 28.

28.8.28 1 Tr. Blut nach	Nr. 9	Nr. 10 + 0,1 % P.	Nr. 11 + 0,01 % P.	Nr. 12 + 1,0 %	Kontrollen			
	30' bestr.	30' bestr.	30' bestr.	30' bestr.	9	10	11	12
	rot	rot	rot	bräunlich	rot	rot	rot	rot
5'	rot	rot	rot	dunkel-braun	rot	rot	rot	rot
10'	rot	rot	rot	schwarz-braun	rot	rot	rot	rot
15'	rot	rot	Sp. bräunlich	schwarz-braun	rot	rot	rot	Sp. braun
25'	Sp. bräunlich	rot	braun	schwarz-braun	rot	rot	rot	Sp. braun
30'	Sp. bräunlich	Sp. bräunlich	braun	schwarz	rot	rot	rot	Sp. braun
40'	rotbraun	rot-bräunlich	braun	schwarz	rot	rot	rot	bräun-lich
45'	rotbraun	rotbraun	braun	schwarz	rot	rot	rot	braun
75'	rot-braun	rotbraun	braun	schwarz	Sp. brl.	rot	rot	braun
4 Std.	braun	braun	schwarz	schwarz	bräun-lich	rot-kirsch	rot	schw.
12 Std.	schwarz	braun	schwarz	schwarz	braun	rot	schw.	schw.

Ergebnis: Sofort nach dem Blutzusatz ist der 1%ige P. Lebertran (12) braun, er ist schon während des Bestrahlens dunkelgelb geworden; als zweiter verfärbt sich der 0,1%ige P. Lebertran (Nr. 11); als dritter der reine frisch abgefüllte Lebertran (Nr. 9) und am längsten bleibt der 0.01%ige P. Lebertran (10) rot.

Die Vermutung, daß größere P. Zusätze die Säuerung länger hintenanzuhalten vermögen, hat sich also nicht als zutreffend erwiesen.

Entsprechend den bestrahlten Ölen verhielten sich die unbestrahlten Kontrollproben: Schon nach 15' wurde der 1%ige P. Lebertran (12) braun, nach 12 Stunden war der 0,1%ige P. Lebertran (11) schwarz (die Verfärbung begann erst nach der 4. Stunde), — gar keine Bräunung trat bei dem 0,01%igen P. Lebertran (10) auf. Der reine Lebertran (9) begann erst nach 75 Minuten mit einer leichten Verfärbung — also ein deutlicher Unterschied gegen den vor 8 Wochen abgefüllten Lebertran „Oslo 1928") (Nr. 1).

Um die am 20. 6. 28 und am 28. 8. 28 abgefüllten Lebertranproben (1 und 9) und den am 29. 6. 28 und 28. 8. 28 hergestellten Phosphorlebertran (2 und 10) vergleichen zu können, wurde eine neue Versuchsreihe zusammengestellt; zugleich wurde, um die Konzentrationsbreite, in welcher die oxydationshemmende Wirkung des Phosphors in eine oxydationsfördernde umschlägt, einzuengen, eine Probe 0,05%igen P. Lebertrans (Nr. 13); also nur 5 mal stärker als der therapeutisch angewandte, mitbestrahlt.

10. Versuchsreihe.

Alle 6 hierzu verwandten Lebertranproben entstammen, wie die vorhergehenden der bis 20. 6. 28 verschlossen gewesenen Blechflasche „Oslo 1928", nur sind sie zu verschiedenen Zeiten abgefüllt worden.

Nr. 1. Lebertran abgefüllt am 20. 6. 28.
Nr. 9. Lebertran abgefüllt am 28. 8. 28.
Nr. 2. P. Lebertran 0,01%ig vom 29. 6. 28.
Nr. 10. P. Lebertran 0,01%ig vom 28. 8. 28.
Nr. 13. P. Lebertran 0,05%ig vom 28. 8. 28.
Nr. 11. P. Lebertran 0,1%ig vom 28. 8. 28

Alle 6 Proben werden 25 Minuten bestrahlt, am 29. 8. 28. Von jeder Sorte bleibt eine 5 ccm-Probe unbestrahlt. Tp. unter der Lampe: 38°, bei Blutzusatz 18°.

Tabelle 9

Ergebnis: **1.** Der frisch abgefüllte Lebertran Nr. 9 verfärbt rote Blutkörperchen 50' später als der seit 8 Wochen zu Versuchen benutzte Nr. 1. **2.** Der aus dem frischabgefüllten Lebertran Nr. 9 hergestellte frische therapeutische 0,01%ige P. Lebertran Nr. 10 bräunt die roten Blutkörperchen 90' später als der vor 8 Wochen hergestellte Nr. 2. **3.** Der 8 Wochen alte 0,01%ige therapeutische P. Lebertran Nr. 2 wird unter U.V.-Strahleneinfluß schwächer oxydiert als der frisch abgefüllte, reine Lebertran Nr. 9. **4.** Der frische 0,05%ige Nr. 13 und der 0,1%ige P. Lebertran Nr. 11 stehen in ihrer Oxydationsfähigkeit zwischen dem 8 Wochen alten (1) und dem frischen Lebertran (9), sie werden aber eher oxydiert als die beiden 0,01%igen therapeutischen P. Lebertranproben Nr. 2 und 10.

Bei den unbestrahlten Kontrollen finden wir eine Bräunung der roten Blutkörperchen zuerst bei dem vor 8 Wochen abgefüllten Lebertran (1) und zwar schon nach 20', alle anderen Proben sind nach 90' noch rot, nach 150' ist der frische therapeutische P. Lebertran (10) rot geblieben, die anderen sind braun.

Es lag nahe, zu versuchen, ob die auffällige Säuerung des vor 8 Wochen abgefüllten Lebertrans (1) sich auch mit gröberen chemischen

Tabelle 9.

30. 8. 28 1Tr. Blut nach	Nr. 1 abg. 20. 6. 28 25' bestr.	Nr. 9 abg. 28. 8. 28 25' bestr.	Nr. 2 abg. 20. 6 28 + 0,01 % P. 25' bestr.	Nr. 10 abg. 28. 8 28 + 0,01 % P. 25' bestr.	Nr. 13 abg. 28. 8. 28 + 0,05 % P. 25' bestr.	Nr. 11 abg. 28. 8. 28 + 0,1 % P. 25' bestr.	Kontrollen unbestrahlt 1	9	2	10	13	11
	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
5'	Stich bräunl.	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
10'	Stich bräunl.	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
15'	bräunl.	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
20'	bräunl.	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
30'	rotbraun	rot	rot	rot	rot	rot	Stich	rot	rot	rot	rot	rot
35'	braun	rot	rot	rot	Stich bräunl.	Stich bräunl.	bräunl.	rot	rot	rot	rot	rot
40'	braun	rot	rot	rot	bräunl.	bräunl.	braun	rot	rot	rot	rot	rot
50'	braun	Stich bräunl.	rot	rot	bräunl.	braun	braun	rot	rot	rot	rot	rot
55'	braun	bräunl.	rot	rot	bräunl.	dunkel-braun	braun	rot	rot	rot	rot	rot
60'	dunkel-braun	bräunl.	Stich bräunl.	rot	braun	dunkel-braun	braun	rot	rot	rot	rot	rot
90'	dunkel-braun	bräunl.	bräunl.	rot	braun	dunkel-braun	braun	rot	rot	rot	rot	rot
150'	schwarz	braun	braun	rotbraun	dunkel-braun	dunkel-braun	braun	braunrot	rötlich-braun	kirsch-rot	braun	braun

Methoden, z. B. mit Lakmus nachweisen ließe. Da sich Lakmuspapier in Ölen garnicht oder kaum verfärbt, mußten wäßrige Extrakte der zu prüfenden Ölsorten hergestellt werden. Die Bestätigung der mit der Blutkörperchenmethode gefundenen Ergebnisse liefert die folgende Versuchsreihe.

11. Versuchsreihe.

Von dem vor 8 Wochen abgefüllten Lebertran (1) und dem vor 8 Wochen hergestellten P. Lebertran (2) sowie von dem frisch abgefüllten Lebertran (9) und dem frisch hergestellten 0,01%igen P. Lebertran (10) wurden je 5 ccm mit 20 ccm Aqua dest. im Scheidetrichter heftig geschüttelt und 15' absetzen lassen. Ebenso wurde der 1%ige P. Lebertran (12) aus der vollen Flasche entnommen und a) gleich, und b) nach 75 minutenlangem Stehen im offenen Reagenzglas behandelt. Dann wurde der wäßrige Extrakt aller 6 Proben abgefüllt und mit frischem blauen Lakmuspapier auf seinen Säuregehalt geprüft.

Tabelle 10

Tabelle 10.

28. 8. 28 geprüft mit	Lebertran Oslo 28 abg. 20. 6. 28	Lebertran Oslo 28 abg. 27. 8. 28	Lebertran Oslo 28 abg. + 0,01 % P. am 20. 6. 28	Lebertran Oslo 28 abg. + 0,01 % P. am 27. 8. 28	Lebertran Oslo 28 abg. + 1 % P. am 28. 8. 28	Lebertran Oslo 28 abg. + 1 % P. am 28. 8. 28
	Nr. 1	Nr. 9	Nr. 2	Nr. 10	Nr. 12	Nr. 12
					sofort geprüft:	nach 75' geprüft
blauem Lakmus-papier:	rot	blau	blau	blau	blau	rot
	sauer	neutral	neutral	neutral	neutral	sauer

Ergebnis:

1. Lebertran (1), der vor 8 Wochen keine nachweisbaren Spuren von Säure aufgewiesen hatte, enthält jetzt so viel Säure, daß diese mit Lakmus nachweisbar ist; er hat in diesen zwei sehr heißen Monaten in farbloser Flasche im Laboratorium teils auf den Versuchstisch, teils im Schrank gestanden, und zu Versuchszwecken sind oft kleine Mengen davon weggenommen worden.

2. Der frisch abgefüllte Lebertran (9) aus dem festverschlossenen kühl aufbewahrten, nicht geschüttelten Blechgefäß ist absolut neutral geblieben, und er enthält keine mit Lakmus nachweisbare Säuremenge.

3. Die vor 8 Wochen entnommene und sofort mit 0,01% P. (also der therapeutischen Konzentration) versehene Lebertranportion (2) ist neutral geblieben.

4. Der frische mit 0,01% P. versetzte Lebertran (10) ist ebenfalls neutral.
5. Der 1%ige frisch hergestellte P. Lebertran (12) reagiert sofort nach der Entnahme aus dunkler, voller Flasche neutral, nach 75 minutenlangem Stehenlassen an der Luft sauer.

Um die Arbeit nicht ins Uferlose anwachsen zu lassen, wurde hier mit den Versuchen abgebrochen, obwohl die Fülle der neu auftauchenden Probleme, besonders das Sauerwerden des P. Sesamöls, die oxydationsfördernde Wirkung höherer P. Konzentrationen im Lebertran etc. zu neuen Untersuchungen anspornte.

Als Quintessenz sämtlicher Versuchsergebnisse mag hier zur klareren Formulierung folgende Zusammenfassung berechtigt sein.

E. Zusammenfassung.

1. Frischer, neutral reagierender Lebertran ist nach 2 Monaten biologisch und chemisch nachweisbar sauer geworden.
2. Derselbe Lebertran mit 0,01% P. Zusatz ist nach 2 Monaten biologisch und chemisch neutral.
3. Mit U.V.-Strahlen kurz bestrahlter Lebertran wird schneller sauer als ebensolang bestrahlter P. Lebertran.
4. Der minimale P. Zusatz von 0.01 auf 100 verzögert das Sauerwerden des Lebertrans.
5. Höhere Phosphorkonzentrationen beschleunigen die Säurebildung.
6. Weder die Tp. der Lampe (38—48°) noch Kälte (Bestr. in Eis) ändern prinzipiell die Ergebnisse der Versuche, sie beschleunigen, respektive verkürzen nur das Tempo der Reaktionen.
7. Im Sesamöl, bei dem mit den angewandten Bestrahlzeiten überhaupt keine Säuerung erreicht werden konnte, beschleunigt der minimale 0,01%ige P. Zusatz die Oxydation derart, daß sie nach kurzer Bestrahlzeit leicht und schnell nachweisbar wird, auch unbestrahltes Phosphor-Sesamöl wird eher sauer als bestrahltes und unbestrahltes Sesamöl.
8. Bei chemisch reinem Triolein, das ebenfalls nach den hier verwandten Bestrahlzeiten neutral blieb, bewirkt der Zusatz von 0,01% Phosphor keine kaum nachweisbar und praktisch vorläufig nicht verwertbare Beschleunigung der Oxydation.
9. Paraffinöl und P. Paraffinöl werden auch bei höheren Bestrahlzeiten nicht sauer.

F. Schluß.

Ohne mir im entferntesten einbilden zu wollen, den Grund gefunden zu haben, warum sich seit 50 Jahren der Lebertran mit Phosphorzusatz

einer so allgemeinen Beliebtheit und experimentellen Anerkennung in der Therapie der Rachitis erfreut und immer wieder darauf hingewiesen wird, daß Lebertran die Rachitis heilt, P. Zusatz diese heilende Kraft aber noch verstärkt, möchte ich doch diese eine Seite der Phosphorwirkung im Lebertran betonen und zu eingehenderer Bearbeitung empfehlen.

Wir haben in den oben angeführten Versuchen gesehen, daß kurze U.V.-Bestrahlung, die einem monatelangen Offenstehenlassen des Lebertrans am Licht entspräche, eine leichte Oxydation hervorruft, ihn also antirachitisch weniger wirksam macht und, daß der übliche geringe P.-Zusatz diese Säurung verhindert. Möglicherweise ist die bessere Wirkung des P. Lebertrans darauf zurückzuführen, daß bei Versuchen an rachitischen Kindern mit Lebertran und P. Lebertran der Lebertran im Laufe der Versuchsperiode (4—6 Wochen) sauer und weniger wirksam wird, während der P. Lebertran neutral und voll wirksam bleibt, während langer Versuchsperioden. Wenn wir nun mit Köppe und Rekling etc. annehmen, daß die Oxydation des Lebertrans eine Katalysatorenwirkung ist, so sehen wir durch Phosphor eine Hemmung dieser Katalyse, eine Vergiftung des Katalysators.

Diese Annahme deckt sich mit der Lehre von den Katalysatorengiften. Bredig l. c. stellt in seiner grundlegenden und heute noch anerkannten Arbeit (Oppenheimer [44]), Schade [45]), Wohlgemut[46]) u. a.) den Phosphor ausdrücklich in die Reihe der katalysehemmenden Substanzen und sagt, er wirke wie Blausäure und Kohlenoxyd. Wie im Abschnitt über die P. Wirkung dargetan wurde, sehen auch Kobert l. c. und Schultzen-Rieß l. c. im Phosphor ein oxydationshemmendes Stoffwechselgift (S. 8 und 9).

Phosphor als Katalysatorengift.

1. Nimmt man im Lebertran einen Sauerstoff übertragenden Katalysator an, so liegt die Erklärung nahe, der Phosphor als Katalysatorengift hemme die Oxydation und verhindere eine Zeitlang die Säuerung.

2. Im Sesamöl, das selbst unter U.V.-Strahleneinfluß außerordentlich schwer oxydierbar ist (Ragib) nimmt Köppe keinen Katalysator an, dann hätte der P. als Katalysatorengift keinen Angriffspunkt und ein Zusatz von Phosphor müßte gleichgültig sein: Bestrahltes Sesamöl und P. Sesamöl müßten garnicht oder gleichzeitig sauer werden. Statt dessen zeigen die Versuche (5 und 6) überraschenderweise das Gegenteil: P. Sesamöl wird schnell sauer, Sesamöl garnicht.

3. Im chemisch reinen Triolein, in dem ebenfalls kein Katalysator anzunehmen ist, sehen wir eine vorläufig nicht verwertbare, weil sehr ge-

ringe Säuerung durch P.-Zusatz, jedenfalls aber eine nicht erwartete Differenz zwischen Triolein und P. Triolein. Im mineralischen Paraffinöl ist der P. Zusatz wirkungslos.

Phosphor als Reduktionsmittel.

Läßt man die Hypothese: „Säuerung im Lebertran ist Katalysatorenwirkung" fallen, so könnte man den Phosphor rein chemisch gedacht, als Reduktionsmittel wirkend sich vorstellen und käme damit zu einer für das Verhalten aller Öle passenden Anschauung:

1. Wenn im Lebertran Phosphor durch die Fettsäuren oxydiert wird, so hemmt er die Säuerung so lange, bis er selbst keinen O_2 mehr verbraucht.

Einen ähnlichen Gedankengang finden wir bei Zweifel l. c., der den metallischen Phosphor im Lebertran nur 5 mal unter 18 P. Lebertran-Proben verschiedenster Herkunft nachweisen konnte, und selbst bei diesen 5 pos. P. Lebertranproben blieb die Phosphor-Reaktion nach 6 Wochen aus. Die 12 von vornherein negativen Phosphor-Lebertran-Proben rochen stark und sahen dunkel aus, waren also wahrscheinlich sauer.

Zweifel schließt daraus, daß der metallische Phosphor durch die Fettsäuren des Lebertrans zu Phosphortri und pentoxyd oder Phosphorsäuren oxydiert worden ist.

In Phosphor-Mandelöl konnte Zweifel freien Phosphor jederzeit nachweisen. Hier würden sich die Ergebnisse der Versuche mit P. Lebertran höherer P. Konzentrationen bestätigend einfügen: die schnelle saure Reaktion der stärker phosphorhaltigen Phosphorlebertrane wäre den aus dem metallischen Phosphor durch Oxydation entstandenen P. Säuren zuzuschreiben.

Analog könnte man im Sesamöl, das in reinem Zustand kaum oxydierbar ist, die Säuerung nach P. Zusatz in erster Linie der Veränderung zuschreiben, die der Phosphor erlitten hat; möglich auch, daß der oxydierte Phosphor wieder O_2 abgibt und das Sesamöl angreift; hier kamm nur durch neue Versuche Klarheit geschaffen werden.

Auch die Spuren von Säure, die im P. Triolein nachgewiesen werden konnten nach der Bestrahlung, wäre nach obiger Hypothese den Oxydationsprodukten des Phosphors zuzuschreiben.

Im Paraffinöl entsteht trotz heftigen Schüttelns nach dem Blutzusatz niemals die feine Emulsion wie bei allen anderen Ölen, es läßt sich überhaupt nicht so innig mit Luft und Blut in Kontakt bringen, wie die übrigen untersuchten Öle. Da es von Natur aus keinen Sauerstoff, mit dem der Phosphor sich oxydieren könnte, enthält, ist die Reaktionslosigkeit von bestrahltem Paraffinöl und P. Paraffinöl mit Blut nicht zu verwundern.

Eine endgültige Erklärung der chemischen Vorgänge, die die Ergebnisse der besprochenen Versuche gezeitigt haben, kann erst erfolgen, wenn es gelingt, die Natur der in Frage kommenden Öle und die durch den Phosphor-Zusatz erzeugten Veränderungen genau zu erforschen.

Nach dem Ergebnis meiner Versuche, wonach der therapeutische 0,01%ige P. Zusatz die Säurebildung im frischen Lebertran hemmt (ihn also vor dem Unwirksamwerden bewahrt), kann man dem Phosphor gewissermaßen die Rolle als Konservierungsmittel zuschreiben. Wenn man ihm auch die Berechtigung als antirachitischen Spezifikum aberkennen will, so ist doch auch fürderhin der traditionelle P. Zusatz zum Lebertran in diesem Sinne zu rechtfertigen.

Lebenslauf.

Ich, Margerit Haase, wurde als 1. Kind des Universitätsprofessors Dr. med. Hans Koeppe am 22. II. 1895 in Gießen geboren. Von 1901—1910 besuchte ich die Höhere Mädchenschule zu Gießen, von 1910—12 das Großherzogliche Viktoria-Stift zu Baden-Baden. Nach einjähriger Privatvorbereitung trat ich Ostern 1913 in die Oberprima der Oberrealschule zu Gießen ein und bestand daselbst Ostern 1914 die Reifeprüfung.

Vom Sommer-Semester 1914 ab war ich in Gießen als stud. med. immatrikuliert und legte im Juli 1916 die medizinische Vorprüfung ab. Im Mai 1916 heiratete ich den Assistenzarzt d. Res. Dr. med. F. Haase.

Vom Herbst 1916 bis Anfang 1919 arbeitete ich in der Universitäts-Kinderklinik, zum Teil als Volontärassistentin, da alle Assistenten im Felde weilten und zeitweise außer dem Direktor der Anstalt keine weitere Hilfe da war. Nach Möglichkeit besuchte ich klinische Vorlesungen. Widrige Umstände verhinderten den Abschluß des Studiums zur rechten Zeit. — Im Winter-Semester 1926/27 nahm ich meine medizinischen Studien wieder auf und legte im Mai 1928 das medizinische Staatsexamen ab (an der Unversität zu Gießen). Seitdem arbeite ich als Medizinalpraktikantin an der Universitäts-Kinderklinik zu Gießen, an welcher auch die vorliegende Dissertation entstand.

Gießen, den 12. September 1928.

Margerit Haase, geb. Koeppe,
med. prakt.